Соединительнотканные невусы

В.В. КОЗЛОВСКАЯ[1], Г.В. ДРАГУН[2]

[1]Гомельский государственный медицинский университет; [2] Гомельский областной кожно-венерологический диспансер, Беларусь

Connective tissue nevi

V.V. KOZLOVSKAYA, G.V. DRAGUN

Gomel' State Medical University; Gomel' Regional Dermatoveneralogical Dispensary, Belarus

Соединительнотканные невусы представляют собой группу пороков развития соединительной ткани. В данную группу объединены как спорадические случаи, так и признаки наследственных синдромов. Представлены обзор литературы и клинические случаи разных типов соединительнотканных невусов.

Ключевые слова: соединительнотканный невус, коллагенома, эластома, мозаицизм.

Taken together connective tissue nevi make up a group of connective tissue malformations. This group includes both sporadic cases and hereditary syndromes. In this paper an overview of the literature data is presented in conjunction with clinical reports of different types of connective tissue nevi.

Key words: connective tissue nevi, collagenoma, elastoma, mosaicism.

Термин «невус» в настоящее время применяется дерматологами преимущественно для обозначения доброкачественных меланоцитарных новообразований. Однако данный термин имеет более широкое значение. В переводе с латинского он означает «родинка» и представляет собой стойкие неопухолевые образования, возникающие с момента рождения или вскоре после него. В зависимости от типа клеток или ткани, явившихся причиной порока развития, выделяют сосудистые, соединительнотканные, меланоцитарные и другие невусы [1].

Механизмы возникновения невусов могут быть разными, но основным является мозаицизм – появление в зародыше нескольких разных популяций клеток, растущих из одной зиготы. Мутации, возникшие путем мозаицизма, за редким исключением являются в основном ненаследственными [1, 2].

Соединительнотканные невусы — пороки развития основного вещества дермы, которые могут развиваться как в сосочковой, так и в сетчатой дерме. В эту группу входят как врожденные синдромы с известным механизмом наследования, как, например, синдром Бушке—Оленсдорфа, или туберозный склероз, так и спорадические поражения без определенного механизма наследования.

В настоящее время общепринятой классификации соединительнотканных невусов нет. Все существующие классификации построены по преобладанию коллагеновой, эластиновой или протеиногликановой ткани в невусе. Наиболее употребляемой считается классификация, предложенная в 1980 г. J. Uitto и соавт. и позже — G. Pierard (1985) [3, 4] (табл. 1).

Коллагеновые невусы (коллагеномы)

Клиническая картина коллагеном разных типов сходна между собой и представлена папулами или бляшками цвета нормальной кожи, расположенными в дерме. Папулы не сопровождаются субъективными ощущениями. Размер папул варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Размер папул чаще округлый, но описаны и линейные поражения, расположенные вдоль линий Блашко [5].

Гистологическая картина коллагеном идентична. На первый взгляд изменения малозаметны, может быть выражено утолщение или дезорганизация коллагеновых волокон. Количество фибробластов может быть как нормальным, так и повышенным. Чем глубже залегает коллагенома, тем более выражено утолщение коллагеновых волокон [4].

Семейная кожная коллагенома

Семейная кожная коллагенома у 3 из 5 братьев была описана впервые в 1968 г. R. Henderson и соавт. Второй случай семейной коллагеномы у 6 из 52 чле-

© В.В. Козловская, Г.В. Драгун, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;6:103

[1]e-mail: viktoriakozlovskaya@yahoo.com
[2]e-mail: gomkvd1@nostra.by

Таблица 1. **Классификация невусов соединительной ткани J. Uitto и G. Pierard (1980, 1985)**

Коллагеновые невусы (коллагеномы)	*Эластиновые невусы (эластомы)*
Семейная кожная коллагенома	Псевдоксантома эластическая
Эруптивная коллагенома	Перфорирующая эластома
Подошвенная коллагенома	Детская эластома и синдром Бушке—Оленсдорфа
Туберозный склероз (шагреневая бляшка)	Невус Левандовского
Другие коллагеновые невусы	Другие эластиновые невусы
Невусы из протеогликанов	*Невусы из адвентициальной соединительной ткани*
Муцинозный невус	Фиброзная папула лица
Дермальные папулы при синдроме Гунтера	Подногтевые фибромы при туберозном склерозе
	Жемчужные папулы полового члена
	Перифолликулярные фибромы и триходискомы

нов семьи описан через 10 лет J. Uitto и соавт. Во всех случаях прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования [6, 7].

В настоящее время известно лишь около 10 семей с данной патологией. Коллагеномы начинают развиваться в период полового созревания, однако известны и случаи их раннего возникновения [8]. У некоторых женщин с семейной кожной коллагеномой отмечалось увеличение количества коллагеном во время беременности.

У всех больных, описанных первыми авторами, имелись высыпания на верхней части спины, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. У некоторых больных наблюдалось сочетание коллагеном с патологией сердечно-сосудистой системы, что позволило предположить системное поражение коллагена [9]. Однако небольшое количество описанных случаев затрудняет оценку этой взаимосвязи.

Эруптивная коллагенома

Термин «эруптивная коллагенома» применяется при отсутствии семейного анамнеза коллагеном. Клинически высыпания сходны с таковыми при семейной коллагеноме, однако могут располагаться и на конечностях. Также отмечены случаи возникновения эруптивных коллагеном во время беременности [10].

Подошвенная коллагенома

Подошвенная коллагенома представляет собой мозговидную массу, расположенную на подошвах. Данный вид коллагеномы является одним из достоверных признаков синдрома Протея, однако описаны и случаи изолированного поражения [11].

Туберозный склероз — врожденное заболевание, наследуемое аутосомно-доминантно, представляет собой комплекс различных аномалий (задержку умственного развития, характерные кожные изменения, патологию органа зрения).

Классическое описание туберозного склероза дано D. Bourneville. В 1908 г. H. Vogt описал триаду признаков туберозного склероза (эпилепсия, умственная отсталость, ангиофибромы). Заболеваемость туберозным склерозом в разных странах составляет от 1:20 000 до 1:100 000 населения [2]. В настоящее время известны две мутации в хромосомах 9q34 и 16p13, которые приводят к нарушению синтеза белков гамартина и туберина, играющих определенную роль в развитии опухолей [2].

Кожные изменения заболевания часто возникают до развития системной патологии и являются основными для выставления диагноза. К характерным кожным изменениям при туберозном склерозе относят гипопигментированные пятна, ангиофибромы лица, подногтевые фибромы и коллагеновый невус (шагреневую бляшку). Опухолевидные образования могут появляться и во внутренних органах [12] (табл. 2).

Диагноз туберозный склероз может быть безоговорочно выставлен при наличии двух основных критериев или одного основного и двух дополнительных критериев [2].

Коллагеновый невус при туберозном склерозе чаще располагается на туловище и как клинически, так и гистологически не отличается от других его проявлений [1, 2]. Ангиофибромы и околоногтевые фибромы при туберозном склерозе представляют собой пороки развития адвентициальной соединительной ткани. Термин «ангиофиброма» в данном случае не совсем корректен, поскольку при гистологическом исследовании папулы лица у больных туберозным склерозом представляют собой пороки развития фолликулярного аппарата и соединительной ткани (так называемые фиброзные папулы лица).

Другие коллагеномы

Коллагеномы могут являться и одним из симптомов наследственных аномалий. При синдроме множественных неоплазий коллагеномы, ангиофибромы и липомы могут быть одними из первых диагностических признаков. B. Asgharian и соавт. [13]

***Таблица 2*. Диагностические признаки туберозного склероза [12]**

Основные критерии	Дополнительные критерии
Ангиофибромы лица	Высыпания, напоминающие конфетти
Околоногтевые фибромы	Множественные впадины зубной эмали
Гипопигментированные пятна (более 3)	Десневые фибромы
Шагреневая бляшка (соединительнотканный невус)	Гипохромные пятна сетчатки
Множественные узловатые изменения сетчатки	Лентовидные участки дисплазии коркового вещества
Кортикальные и субэпендимальные узлы	Множественные кисты почек
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Полипы прямой кишки
Почечная ангиомиолипома	Кисты костной ткани
Одиночная или множественная рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз	

обследовали 100 пациентов с синдромом множественных неоплазий и определили, что наличие 1 и более коллагеном или 3 и более ангиофибром в сочетании с гастриномой является одним из предикторов этого состояния.

Клинический случай 1. Пациент *К.*, 15 лет, обратился в Гомельский областной кожно-венерологический диспансер (КВД) с жалобами на появление множественных плотных папул цвета нормальной кожи. При осмотре были выявилены множественные папулы, локализующиеся на спине, нижних конечностях, животе. Общее количество папул — более 10, их размер составлял 1—8 см. Папулы не были видны невооруженным глазом, однако хорошо пальпировались (плотные образования) и обнаруживались при боковом освещении (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании сердца обнаружен пролапс митрального клапана. При рентгенологическом исследовании костей таза и большеберцовых костей аномалии не выявлено. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови без патологии. У родственников кожной патологии нет.

Пациенту выполнено гистологическое исследование кожи, по результатам которого обнаружена дезорганизация коллагеновых волокон (рис. 2). Диагноз: эруптивная коллагенома. Учитывая множественные поражения, лечение не назначалось.

Клинический случай 2. Пациентка *Б.*, 39 лет. Обратилась в Гомельский областной КВД с жалобами на поражение кожи лица. При осмотре выявлены множественные плотные узелки в области носогубных складок и подбородка размером до 1 см, околоногтевые фибромы кистей и стоп, плотное, выступающее образование цвета нормальной кожи на спине, классифицируемое как шагреневая бляшка (рис. 3). Пациентка наблюдается у психиатра по поводу эпилепсии.

В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. Семейный анамнез выяснить не удалось. Диагноз: туберозный склероз.

Эластиновые невусы (эластомы)

Эластомы клинически сходны с коллагеномами. При гистологическом исследовании эластом при



***Рис. 1.* Пациент *К.*, 15 лет. Диагноз: эруптивная коллагенома.**

Множественные плотные на ощупь папулы телесного цвета, обнаруживаемые при боковом освещении. Папулы левой лопаточной области (а) и внутренней поверхности бедер (б).

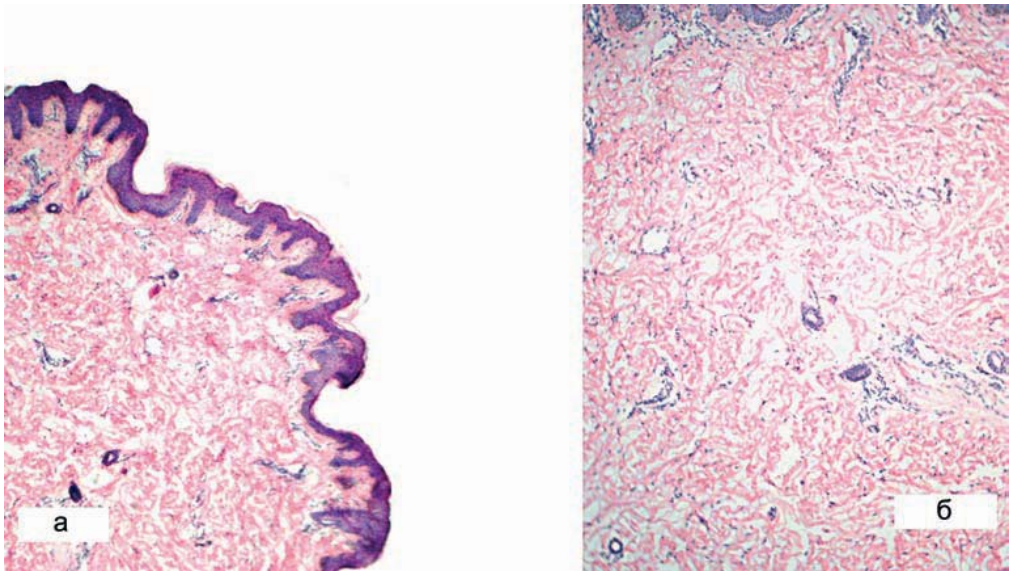


***Рис. 2*. Патоморфологическое исследование кожи (окрашивание гематоксилином и эозином).**
а — ×100, б — ×400: дезорганизация коллагеновых волокон, отсутствие воспалительного инфильтрата.



***Рис. 3*. Пациентка *Б.*, 39 лет. Диагноз: туберозный склероз.**
а — множественные фиброзные папулы лица, б — околоногтевые фибромы кистей, в — околоногтевые фибромы стоп, г – коллагенома (шагреневая бляшка).

обычной окраске гематоксилином и эозином изменения в тканях обычно не обнаруживаются. В данном случае необходимо окрашивать препараты специальными красителями для выявления эластиновых волокон (например, по Ван-Гизону).

Псевдоксантома эластическая — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся изменениями кожи, органа зрения и сердечно-сосудистой системы. Заболевание возникает после 20 лет и характеризуется поражением кожи крупных



Рис. 4. **Пациент *Т.*, 35 лет. Диагноз: псевдоксантома эластическая.**

Вялая, грубая кожа шеи с множественными плотными папулами цвета здоровой кожи.

складок [1, 2]. Наиболее типично — поражение кожи шеи, реже поражаются паховые, подмышечные складки, локтевые и коленные сгибы. Кожа в этих областях становится вялой, дряблой. При длительном течении заболевания в очагах поражения происходит отложение кальция, что клинически проявляется в виде плотных желтоватых папул. Часто поражается слизистая оболочка полости рта в области внутренней поверхности нижней губы. Отложения кальция происходят и в сосудах глаза, что ведет к облитерации сосудов, образованию новых капилляров, кровоизлияниям и снижению остроты зрения. Поражение мелких сосудов может вести к атеросклерозу и ранним инфарктам.

Перфорирующая эластома

Перфорирующая эластома — заболевание неясного генеза, проявляющееся кератотическими папулами в области лица и шеи и дегенерацией коллагеновых волокон. Папулы при перфорирующей эластоме склонны к образованию полициклических структур, что требует дифференциальной диагностики с дерматомикозами и кольцевидной гранулемой. Патоморфологическая картина перфорирующей эластомы весьма типична. Участки дегенерации коллагеновых волокон, ярко окрашенные эозином, окружены нейтрофилами, образуя своеобразные клубки.

Синдром Бушке—Оленсдорфа — аутосомно-доминантный синдром, который представляет собой поражение костной ткани и наличие эластом [1, 2]. Описано два клинических варианта синдрома Бушке—Оленсдорфа. Первый вариант известен как диссеминированный лентикулярный дерматофиброз (dermatofibrosis lenticularis disseminate) и характеризуется наличием множественных одинаковых по размеру лихеноидных папул. При втором типе отмечается наличие больших желтоватых папул или бляшек, склонных к слиянию. Костные изменения представляют собой множественные округлые участки повышенной плотности диаметром до 10 мм. Участки уплотнения чаще располагаются в костях стоп, кистей, эпифизах и метафизах длинных трубчатых костей и в костях таза. Описаны и изолированные костные изменения без кожной патологии [1].

Невус Левандовского

Клиническими проявлениями невуса Левандовского являются перифолликулярные желтоватые или розоватые папулы с морщинистой поверхностью [14]. Вследствие минимальных клинических проявлений заболевание часто не диагностируется. При гистологическом исследовании папул при окрашивании гематоксилином и эозином патологии не выявляется, однако при окрашивании по Ван-Гизону обнаруживается полное отсутствие эластиновых волокон в пораженной области.

Клинический случай 3. Пациент *Т.*, 35 лет, обратился в Гомельский областной КВД с жалобами на поражение кожи шеи. При осмотре кожа шеи грубая, легко растягивается, отмечаются множественные плотные папулы цвета нормальной кожи (рис. 4). Поражение кожи возникло около 4 лет назад. Острота зрения снижена (–3,5 D на оба глаза). При осмотре офтальмолога выявлено сужение сосудов сетчатки обоих глаз.

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови патологии не выявили. Диагноз: псевдоэластическая ксантома.

Протеиногликановые невусы

Муцинозный невус является редким заболеванием (описано не более 10 случаев). Клинические проявления муцинозного невуса сходны с проявлениями других соединительнотканных невусов. Основой диагностики является патоморфологическое исследование, при котором можно выявить отложения протеогликанов. Аналогичные изменения кожи можно диагностировать при системном мукополисахаридозе (синдроме Гунтера).

Невусы из адвентициальной соединительной ткани

Фиброзная папула лица является пороком развития и возникает вследствие замещения ткани вокруг фолликула соединительной тканью. Фиброзные папулы располагаются исключительно на лице, чаще коже носа, и имеют вид плотных куполообразных папул. Множественные фиброзные папулы являются одним из признаков туберозного склероза. Характерные гистологические признаки — куполообразная форма, увеличенное расстояние между сосочками дермы, утолщенные волокна коллагена в образовании, измененные фолликулы или их отсут-

ствие, увеличенное количество звездчатых фибробластов.

Аналогичные гистологические изменения отмечаются при *околоногтевых* и *перифолликулярных* фибромах, жемчужных папулах полового члена.

Таким образом, в группу соединительнотканных невусов включены разные состояния, которые могут быть как изолированными, так и являться одним из клинических проявлений наследственной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Burnes T.* Rook`s textbook of dermatology. 7 ed. UK: Blackwell Publishing 2004; 4192.
2. *Bolognia J.* Dermatology. Mosby 2003; 2500.
3. *Uitto J., Santa Cruz D.J., Eisen A.Z.* Connective tissue nevi of the skin. Clinical, genetic, and histopathologic classification of hamartomas of the collagen, elastin, and proteoglycan type. J Am Acad Dermatol 1980; 3: 5: 441—461.
4. *Pierard G.E., Lapiere C.M.* Nevi of connective tissue. A reappraisal of their classification. Am J Dermatopathol 1985; 7: 4: 325—333.
5. *Romiti R., Romiti N.* Papulolinear collagenoma. J Am Acad Dermatol 2004;50: 5: 797—798.
6. *Henderson R.R., Wheeler C.E., Abele D.C.* Familial cutaneous collagenoma. Arch Dermatol 1968; 98: 1: 23—27.
7. *Uitto J., Santa-Cruz D.J., Eisen A.Z.* Familial cutaneous collagenoma: genetic studies on a family. Br J Dermatol 1979; 101: 2: 185—195.
8. *Gurel M.S., Mulayim M.K., Ozardali I., Bitiren M.* Familial cutaneous collagenoma: new affected family with prepubertal onset. J Dermatol 2007; 34: 7: 477—481.
9. *Sacks H.N., Crawley I.S., Ward J.A., Fine R.M.* Familial cardiomyopathy, hypogonadism, and collagenoma. Ann Intern Med 1980; 93: 6: 813—817.
10. *McClung A.A., Blumberg B.A., Huttenbach Y. et al.* Development of collagenomas during pregnancy. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 2: Suppl 1: 150—153.
11. *Nelson A.A., Ruben B.S.* Isolated plantar collagenoma not associated with Proteus syndrome. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 3: 497—499.
12. *Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.* Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13: 12: 624—628.
13. *Asgharian B., Turner M.L., Gibril F. et al.* Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 11: 5328—5336.
14. *Lewandowsky F.* Uber einem eigentumlichen Nevus der Brustgegend. Arch Dermatol Syphilol 1921; 131: 90—94.